

Chronic breathlessness in COPD

Citation for published version (APA):

Verberkt, C. A. (2021). *Chronic breathlessness in COPD: Effects of low-dose oral morphine*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20211029cv>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20211029cv](https://doi.org/10.26481/dis.20211029cv)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Chronic breathlessness is a common symptom in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with major consequences. Opioids have been suggested as effective palliative treatment for chronic breathlessness, with the best evidence for low-dose, oral sustained-release morphine. Palliative care is an approach that improves quality of life, provides relief from distressing symptoms and intends to neither hasten nor postpone death. Several of these aspects are unclear for low-dose, oral morphine. The effects on quality of life, breathlessness, functional performance and respiratory outcomes remain conflicting. Also, prospective data on the long-term economic burden of chronic breathlessness are scarce, as are data on long-term effectiveness and cost-effectiveness of oral morphine treatment. Therefore, the main aim of this thesis was to provide a comprehensive understanding of the effects of low-dose, oral morphine for breathlessness. In addition, we have given insight in the economic burden of chronic breathlessness and the willingness of patients towards use of opioids for breathlessness (**chapter 1**).

In **chapter 2** a systematic review and meta-analysis were performed to study the respiratory adverse effects of opioids for chronic breathlessness. Several databases were searched for studies that assessed the effect of opioids on respiratory outcomes. We included original research articles such as randomized controlled trials, nonrandomized trials, case-control studies, cohort studies, chart reviews, case reports and case studies. We assessed six outcomes: arterial carbon dioxide tension (PaCO_2), arterial oxygen tension (PaO_2), arterial oxygen saturation (SaO_2), respiratory rate, end-tidal carbon dioxide tension (P_{ETCO_2}) and occurrence of respiratory depression. Meta-analyses were performed using randomized data for all continuous outcomes. We included 63 articles describing 67 studies. The meta-analysis showed a statistically significant, but clinically irrelevant increase in PaCO_2 in patients using opioids for breathlessness compared to placebo. No other significant changes were shown in the meta-analyses or the other included studies. A respiratory depression occurred in four patients after a high or unknown opioid dose. Based on these results, we concluded that low-dose opioids do not cause clinically relevant respiratory adverse effects. However, the included studies used a heterogeneity of study designs and the quality was low, indicating the need for a larger, adequately powered study.

Healthcare utilization in patients with COPD increases with increasing disease severity and the presence of comorbidities. However, the impact of breathlessness burden on healthcare utilization and daily activities is unclear. In **chapter 3**, the impact of breathlessness burden on healthcare utilization and economic burden is assessed. This observational study followed patients with COPD for 24 months



after completion of a comprehensive pulmonary rehabilitation program. Every three months, participants completed a cost questionnaire, covering healthcare utilization, employment status and impact on daily activities for both breathing problems and other health problems. The results were compared between participants with low (modified Medical Research Council [mMRC] breathlessness grade <2) and high breathlessness burden (mMRC grade ≥2). Main cost drivers for the total study population were hospitalizations, contact with other healthcare professionals (mainly physiotherapists) and pulmonary rehabilitation. Patients with high breathlessness burden showed higher costs for inpatient care, pulmonary rehabilitation and informal care compared to patients with low breathlessness burden. This study highlights the relevance of adequate breathlessness relief in order to reduce healthcare utilization and economic burden of patients with COPD.

While the effect of opioids on health-related quality of life and respiratory adverse effects remained unclear, the *MORDYC study* was designed (**chapter 4**). This single-center, randomized, double blind, placebo-controlled intervention study assessed the effect of low-dose, oral, sustained-release morphine in 124 patients with COPD and moderate to very severe chronic breathlessness despite optimal treatment of their COPD. These patients were randomly assigned to either 10 mg morphine or placebo twice daily for four weeks, with the possibility to increase to three times daily after one or two weeks in patients who did not experience a clinically relevant improvement of breathlessness. Assessed outcomes were disease-specific health-related quality of life, respiratory outcomes, functional performance, breathlessness, adverse effects and costs.

Chapter 5 describes the results of the *MORDYC study* on health-related quality of life, respiratory outcomes, functional performance, breathlessness and adverse effects. Health-related quality of life improved statistically significant and clinically relevant in the morphine group compared to the placebo group. Respiratory outcomes, functional performance and breathlessness remained unchanged. In the subgroup of patients with severe to very severe breathlessness (mMRC grade 3 or 4), worst breathlessness improved, while other outcomes remained unchanged. No serious adverse effects occurred. These results showed that four weeks treatment of low-dose, oral sustained-release morphine may improve disease-specific health-related quality of life in patients with COPD and moderate to very severe breathlessness, without affecting respiratory outcomes or causing serious adverse effects. Breathlessness improved in patients with severe to very severe chronic breathlessness.

Not all patients experience a clinically meaningful improvement of breathlessness from morphine treatment. The aim of **chapter 6** was to assess the relationship between a beneficial response to morphine treatment, sensory breathlessness

description and demographics using the results of the *MORDYC study*. Higher baseline breathlessness and higher body mass index were associated with a beneficial response to morphine, while age and the sensory breathlessness descriptors were not. Morphine treatment should therefore be considered in patients with COPD with severe breathlessness. As this was the first study indicating body mass index as a predictor, this relationship should be further studied.

High breathlessness burden is associated with increased healthcare utilization and healthcare-related costs. Adequate breathlessness relief in order to reduce economic burden in patients with COPD and severe chronic breathlessness is therefore relevant. The aim of **chapter 7** was to analyze the cost-effectiveness of regular, low-dose morphine using the data of the *MORDYC study*. Both healthcare and societal costs were higher in the placebo group compared to the morphine group. As quality of life improved, morphine treatment was dominant from a healthcare perspective and from a societal perspective. Several sensitivity analyses substantiated these results. Based on these results, we concluded that low-dose, oral morphine for four weeks is cost-effective regarding the healthcare and the societal perspective.

Although opioids are recommended for patients with optimal pharmacological and nonpharmacological treatment of the underlying causes of breathlessness, physicians experience barriers to prescribe opioids. One of the barriers mentioned by physicians is the resistance of patients. This can limit effective palliative treatment of breathlessness. In **chapter 8**, we assessed the willingness to start opioid treatment in 175 patients with chronic lung or heart disease, irrespective of a current indication for opioid treatment. Attitudes towards opioid treatment were mixed, with one quarter of patients being unwilling to start opioid treatment. Of the remaining patients, half of the patients was willing to use opioids and half of the patients was indecisive. Willingness was only related to age, with older patients more often being unwilling to use opioids. The main reason to be unwilling was fear of adverse effects and the main reason to be willing was to do as much as possible to feel better. The physician is an important source of information for indecisive patients. So, proper provision of information for patients is necessary. Patients and physicians should discuss the benefits and possible harms when considering low-dose opioids.

Finally, in **chapter 9** the main findings of this thesis were discussed in depth in relation to previously published studies. We have concluded that low-dose, oral sustained-relief morphine treatment has a prominent role in the palliation of chronic breathlessness in patients with advanced COPD. Morphine enhances health-related quality of life, is safe and is cost-effective. In addition, morphine relieves breathlessness in part of the patients and should therefore be considered in patients with severe to very severe breathlessness. Patients and physicians should always



discuss the benefits and possible harms of treatment before initiation in order to make a joint decision. However, not all aspects of morphine treatment are evident. Therefore, future studies are crucial in order to assess the long-term effectiveness and cost-effectiveness and to further explore characteristics associated with a beneficial response.

Samenvatting

Chronische kortademigheid is een veelvoorkomende klacht bij patiënten met gevorderde COPD en heeft grote psychische en sociale gevolgen. Opioiden worden beschouwd als effectieve palliatieve behandeling van chronische kortademigheid, met de beste resultaten voor lage dosis orale morfine met langdurige afgifte. Palliatieve zorg heeft als doel kwaliteit van leven te verbeteren en symptoomlast te verminderen, zonder de dood uit te stellen of te versnellen. Uit eerdere studies bleek dat voor lage dosis orale morfine verschillende van deze aspecten van palliatieve zorg onduidelijk zijn. Zo zijn het effect op kwaliteit van leven, kortademigheid, fysiek functioneren en respiratoire parameters (uitkomstmaten van longfunctie- en bloedonderzoek) tegenstrijdig. Daarnaast is onduidelijk wat de economische impact van chronische kortademigheid op de lange termijn is en of morfine kosteneffectief is. Tot slot zijn de lange-termijn effectiviteit en kosteneffectiviteit van morfine niet bekend. Daarom is het belangrijkste doel van dit proefschrift om een uitvoerig beeld te geven van de effecten van lage dosis orale morfine. Daarnaast geef ik inzicht in de economische impact van chronische kortademigheid op de lange termijn en de bereidheid van patiënten om opioïden te gebruiken voor kortademigheid (**hoofdstuk 1**).

In **hoofdstuk 2** beschrijven we een systematische review en meta-analyse die we hebben uitgevoerd om de effecten van opioïden voor chronische kortademigheid op respiratoire parameters in kaart te brengen. In diverse databases is gezocht naar studies die de effecten van opioïden op respiratoire parameters hebben gemeten. Hierbij hebben we originele studies geïnccludeerd, zoals gerandomiseerde interventiestudies, niet-gerandomiseerde interventiestudies, case-control studies, cohortstudies, dossierstudies, case reports en casestudies. We keken naar 6 parameters: koolstofdioxidedruk in arterieel bloed (PaCO_2), zuurstofdruk in arterieel bloed (PaO_2), zuurstofsaturatie in arterieel bloed (SaO_2), ademfrequentie, koolstofdioxidedruk in de uitgeademde lucht (P_{ETCO_2}) en het optreden van een ademdepressie. Meta-analyses zijn uitgevoerd met data uit de gerandomiseerde interventiestudies voor alle continue uitkomstmaten. We includeerden 63 artikelen, waarin 67 studies werden beschreven. Uit de meta-analyse kwam naar voren dat PaCO_2 statistisch significant toenam bij patiënten die opioïden gebruikten voor kortademigheid in vergelijking met placebo. Deze toename was echter niet klinisch relevant. Op de andere parameters werd zowel in de meta-analyses als in de overige studies geen significant effect gezien. Bij 4 patiënten werd een ademdepressie gerapporteerd. Zij werden echter behandeld met een hoge of onbekende dosis opioïden. Op basis van deze resultaten kunnen we concluderen dat een lage dosis opioïden niet leidt tot klinisch relevante respiratoire bijwerkingen. Echter, de geïnccludeerde studies gebruikten verschillende methoden, wat de vergelijking



moeilijk maakt. Daarnaast was de kwaliteit van de studies vaak laag. Daarom is er behoefte aan een grotere en langere studie.

Bij patiënten met COPD neemt het zorggebruik toe wanneer de ernst van de ziekte toeneemt en bij de aanwezigheid van meer aandoeningen dan alleen de COPD (comorbiditeiten). Het is tot nu toe onduidelijk wat de invloed is van de ernst van kortademigheid op zorggebruik en op dagelijkse activiteiten. Daarom hebben we dit in **hoofdstuk 3** vastgesteld. In deze observationele studie zijn patiënten met COPD 24 maanden gevolgd na het afronden van een longrevalidatieprogramma. Elke drie maanden vulden deze patiënten een kostenvragenlijst in. Daarin werd gevraagd naar zorggebruik en het kunnen uitvoeren van werk en dagelijkse activiteiten. Vervolgens werd gevraagd of dit een gevolg was van hun ademhalingsproblemen of van eventuele andere gezondheidsproblemen. De resultaten werden vergeleken tussen patiënten met milde (modified Medical Research Council [mMRC] graad 0 of 1) en ernstige kortademigheid (mMRC graad 2 tot 4). In de totale patiëntengroep waren ziekenhuisopnames, contact met overige zorgprofessionals (met name fysiotherapeuten) en longrevalidatie de belangrijkste kostenposten. Patiënten met ernstige kortademigheid hadden hogere kosten voor intramurale zorg, longrevalidatie en informele zorg in vergelijking met patiënten met milde kortademigheid. De andere kostenposten waren gelijk voor patiënten met milde en ernstige kortademigheid. Deze studie toont aan dat het belangrijk is om kortademigheid te verlichten, zodat zorgkosten worden verminderd.

Aangezien het effect van opioïden op gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven en op bijwerkingen op de ademhaling onduidelijk was, is de *MORDYC-studie* opgezet (**hoofdstuk 4**). De *MORDYC-studie* was een single-center, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde interventiestudie. Het doel van de studie was het vaststellen van het effect van lage dosis orale morfine met langdurige afgifte bij 124 patiënten met COPD en matige tot zeer ernstige kortademigheid (mMRC graad 2 tot 4), ondanks optimale behandeling van de COPD.

Deze patiënten werden willekeurig verdeeld over een groep die behandeld werd met tweemaal daags 10 mg morfine of een groep die behandeld werd met placebo. Patiënten werden voor vier weken behandeld. Bij patiënten die geen klinisch relevante verbetering van hun kortademigheid ervaarden na een of twee weken kon de dosering opgehoogd worden naar driemaal daags. Uitkomstmaten van de studie waren het effect op ziekte-specifieke kwaliteit van leven, respiratoire parameters, fysiek functioneren, kortademigheid, het optreden van bijwerkingen en kosten.

Hoofdstuk 5 beschrijft de resultaten van de *MORDYC-studie* op ziekte-specifieke kwaliteit van leven, respiratoire parameters, fysiek functioneren, kortademigheid en het optreden van bijwerkingen. In de totale studiegroep verbeterde de kwaliteit van leven significant en klinisch relevant in de morfinegroep in vergelijking met

de placebogroep. De respiratoire parameters, het fysiek functioneren en de kortademigheid bleven gelijk in beide groepen. Daarnaast werd ook gekeken naar de effecten van lage dosis morfine in een subgroep van patiënten met ernstige tot zeer ernstige kortademigheid (mMRC graad 3 of 4). In deze groep verbeterde de ergste kortademigheid over de dag in de morfinegroep in vergelijking met de placebogroep, terwijl alle andere uitkomsten gelijk bleven. In de studie werden geen ernstige bijwerkingen vastgesteld. De resultaten van de *MORDYC-studie* laten zien dat behandeling met lage dosis orale morfine met langdurige afgifte voor vier weken de ziekte-specifieke kwaliteit van leven kan verbeteren bij patiënten met COPD en matige tot zeer ernstige kortademigheid, zonder te leiden tot ernstige bijwerkingen. De kortademigheid verbeterde alleen bij de subgroep van patiënten met ernstige tot zeer ernstige kortademigheid.

Eerder onderzoek heeft laten zien dat niet alle patiënten een klinisch relevante verbetering van de kortademigheid ervaren na behandeling met morfine. Het doel van **hoofdstuk 6** was om de relatie vast te stellen tussen een klinisch relevante verbetering, de manier waarop de patiënt het gevoel van kortademigheid omschrijft en demografische eigenschappen van de patiënt. Dit werd gedaan met behulp van de resultaten van de *MORDYC-studie*. Hieruit bleek dat ernstigere kortademigheid aan het begin van de studie en een hogere body mass index samenhangen met een klinisch relevante verbetering van de kortademigheid. De leeftijd van de patiënt en de manier waarop het gevoel van kortademigheid omschreven wordt hingen niet samen met een klinisch relevante verbetering. Daarom zou behandeling met morfine alleen overwogen dienen te worden bij patiënten met COPD en ernstige kortademigheid. Aangezien dit de eerste studie was die body mass index als voorspellende eigenschap aantoonde, dient deze samenhang verder onderzocht te worden.

Ernstige kortademigheid hangt samen met de toename van zorggebruik en zorgkosten. Om de economische impact van patiënten met COPD en ernstige kortademigheid te verminderen is een goede behandeling van kortademigheid belangrijk. Het doel van **hoofdstuk 7** was om de kosteneffectiviteit van lage dosis orale morfine met langdurige afgifte vast te stellen. Dit werd gedaan met behulp van de resultaten van de *MORDYC-studie*. Hieruit bleek dat zowel de zorgkosten als de maatschappelijke kosten hoger waren in de placebogroep in vergelijking met de morfinegroep. Kwaliteit van leven verbeterde, waardoor morfinebehandeling dominant was vanuit een gezondheidszorgperspectief en een maatschappelijk perspectief. Verschillende sensitiviteitsanalyses bevestigden deze resultaten. Op basis van deze resultaten concluderen we dat lage dosis orale morfine met langdurige afgifte kosteneffectief is vanuit zowel het gezondheidszorgperspectief als het maatschappelijk perspectief.



Opioïden worden aanbevolen voor patiënten die ondanks een optimale behandeling van hun COPD kortademigheid ervaren. Toch ervaren artsen barrières om opioïden voor te schrijven. Een van de barrières die zij benoemen is weerstand van de patiënt. Dit kan optimale palliatieve behandeling beperken. In **hoofdstuk 8** hebben we de bereidheid van patiënten om te starten met opioïdenbehandeling in kaart gebracht. 175 patiënten met een chronische longaandoening of hartaandoening werden gevraagd naar hun bereidheid, onafhankelijk van een indicatie voor deze behandeling. De houding ten aanzien van opioïdenbehandeling was wisselend. Een kwart van de patiënten was niet bereid om opioïden te gebruiken. Van de overige patiënten was de ene helft bereid om opioïden te gebruiken en de andere helft had hier geen duidelijke voorkeur in. Alleen de leeftijd van de patiënt hing samen met de bereidheid om opioïden te gebruiken, waarbij oudere patiënten vaker niet bereid waren om opioïden te gebruiken. Angst voor bijwerkingen was de belangrijkste reden om niet bereid te zijn om opioïden te gebruiken. De belangrijkste reden om wel bereid te zijn was om zo veel als mogelijk te willen doen om zichzelf beter te voelen. Patiënten die geen duidelijke voorkeur hadden, gingen vooral af op het advies van hun arts. Daarom is passende informatievoorziening aan patiënten noodzakelijk. Wanneer een behandeling met lage dosis opioïden overwogen wordt, is het belangrijk dat de patiënt en de arts gezamenlijk de voordelen en nadelen van de behandeling bespreken.

Tot slot worden in **hoofdstuk 9** de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift uitgebreid besproken in relatie tot eerder gepubliceerde studies. Hierin concluderen we dat lage dosis orale morfine met langdurige afgifte een prominente rol speelt in de palliatieve behandeling van chronische kortademigheid bij patiënten met gevorderde COPD. Morfine verbetert de gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven, is veilig en is kosteneffectief. Daarnaast verlicht morfine kortademigheid bij een deel van de patiënten. Daarom zou lage dosis morfine altijd overwogen moeten worden bij patiënten met gevorderde COPD en ernstige tot zeer ernstige kortademigheid. De patiënt en de arts dienen altijd de voordelen en mogelijke nadelen van de behandeling gezamenlijk te bespreken voordat de behandeling wordt gestart, zodat een weloverwogen gezamenlijke keuze gemaakt kan worden. Echter, niet alle aspecten van morfinebehandeling zijn tot op heden duidelijk. Daarom zijn toekomstige studies belangrijk om het effect en de kosteneffectiviteit op lange termijn vast te stellen en om verder in kaart te brengen welke patiënten een klinisch relevante verbetering van de kortademigheid ervaren na behandeling met morfine.